

SACCHARIDES-CONTAINING ELECTROLYTE SOLUTION

Patent Number: JP7252137
Publication date: 1995-10-03
Inventor(s): HAMA SUMIO; others: 01
Applicant(s): TERUMO CORP
Requested Patent: ☐ JP7252137
Application Number: JP19940022492 19940221
Priority Number(s):
IPC Classification: A61K9/08; A61K31/70; A61K47/12; A61M1/14
EC Classification:
Equivalents:

Abstract

PURPOSE: To obtain a saccharides-containing electrolyte solution having stability and no irritation to an organism such as a cell, causing neither coloring nor formation of a decomposition product to absorb ultraviolet rays even in heat sterilization.

CONSTITUTION: This sterilized saccharides-containing electrolyte solution contains a saccharide, a pH regulator such as a phosphoric acid-containing buffer solution and citric acid and has pH 0.6-7.5. A monosaccharide, a disaccharide, a trisaccharide, a polysaccharide and a sugaralcohol are used as the saccharide. A composition comprising 10-50g/l of the saccharide, 20-80mM of Na, 5-50mM of K, 0-3mM of Ca, 0-5mM of Mg, 5-15mM of P and a proper amount of citric acid may be cited as the representative example of content of each component of the solution. A container made of glass, a rigid plastic, a non-rigid plastic, etc., is used as a container for holding the solution, is not particularly limited and the container made of the non-rigid plastic is preferable. The solution is useful for cleaning a cell or a cultured cent and artificial dialysis such as peritoneal dialysis and as an transfusion agent for feeding.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-252137

(43) 公開日 平成7年(1995)10月3日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/08	J			
31/70	ADD			
47/12	J			
A 6 1 M 1/14	5 2 3			
// A 6 1 K 33/10				

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 5 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平6-22492

(22) 出願日 平成6年(1994)2月21日

(71) 出願人 000109543

テルモ株式会社

東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号

(72) 発明者 濱 澄男

神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地

テルモ株式会社内

(72) 発明者 石原 知子

神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地

テルモ株式会社内

(54) 【発明の名称】 糖類含有電解質溶液

(57) 【要約】

【構成】 糖類とpH維持剤とクエン酸を含有し、pHが6.5～7.5の滅菌されてなる。

【効果】 加熱滅菌に際しても着色や紫外線を吸収する分解物の生成がなく、安定で細胞等の生物体に刺激がない。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 糖類とpH維持剤とクエン酸を含有し、pHが6.5～7.5の滅菌されてなる糖類含有電解質溶液。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、細胞あるいは培養細胞類の洗浄、腹膜透析等の人工透析、栄養補給等の輸液剤などに用いられる、滅菌後のpHが中性領域にある糖類を含む電解質溶液に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 糖類を含む電解質溶液は、輸液剤などとして医療分野において広く用いられている。しかし、糖類溶液は熱に対する安定性が悪く、滅菌等の際の熱により着色や紫外線吸収性を示す分解物である5-ヒドロキシメチルフルフラール等を生成することが知られている。この着色や分解物の生成は、温度、pH及び共存している電解質の存在量にも依存する。また、共存する電解質の種類によっても着色や分解物の生成には違いがある。電解質の中ではリン酸塩類は着色や分解を促進することが知られている。ブドウ糖などの単糖類は特にpHによる影響を受け易く、pH3付近で最も安定である。しかしながら、pH3付近では、細胞あるいは培養細胞類の洗浄、腹膜透析等の人工透析、栄養補給等の輸液剤などに用いるには刺激が強すぎるため、糖類の安定性を犠牲にして、刺激が少なく利用し易いpH4～5付近までpHを上げた糖類含有電解質溶液として調製されている。

【0003】

【発明が解決しようとする問題点】 糖類を含む電解質溶液は、pHを中性付近まで高くすると糖類が不安定になり、着色や分解物を生成し易くなる。また、糖類の安定性を考慮してpHを低くすると細胞や生体に対して刺激が大きくなり使用する上で制限を受けるという問題点をかかえていた。従って、本発明は、pHが中性付近に維持され、糖類の分解が少なく、安定性に優れた、糖類を含む電解質溶液を提供することを目的とする。

【0004】

【問題点を解決するための手段】 上記の目的は、下記の本発明によって達成される。

すなわち、①糖類とpH維持剤とクエン酸を含有し、pHが6.5～7.5の範囲にあり、滅菌されてなる糖類含有電解質溶液。

②単糖類とpH維持剤とクエン酸を含有し、pHが6.5～7.5の範囲にあり、滅菌されてなる単糖類含有電解質溶液。

【0005】 ③糖類とpH維持剤とクエン酸を含有し、プラスチック材料で形成された柔軟な容器内に収納されて滅菌されてなり、pHが6.5～7.5の範囲にある糖類含有電解質溶液。

④単糖類とpH維持剤とクエン酸を含有し、プラスチック材料で形成された柔軟な容器内に収納され滅菌されてなり、pHが6.5～7.5の範囲にある単糖類を含む電解質溶液。

【0006】 ⑤糖類とpH維持剤とクエン酸を含有し、プラスチック材料で形成された柔軟な容器内に収納され飽和水蒸気雰囲気中で滅菌されてなり、pHが6.5～7.5の範囲にある糖類を含む電解質溶液。

⑥糖類とpH維持剤とクエン酸を含有し、プラスチック材料で形成された柔軟な容器内に収納され実質的に酸素を含まない飽和水蒸気雰囲気中で滅菌されてなり、pH6.5～7.5の範囲にある糖類を含む電解質溶液。

【0007】 本発明において糖類としては、単糖類、二糖類、三糖類、多糖類、糖アルコール等が用いられる。単糖類としては、ブドウ糖、フラクトース、キシロース等が用いられる。二糖類としては、マルトース、シュクロース等が用いられる。三糖類としては、マルトトリオース等が用いられる。糖アルコールとしては、マンニトール、ソルビトール、キシリトール等が用いられる。多糖類としては、デキストラン、ヒドロキシエチルスターチ、プルラン等を用いることができる。本発明において、pH維持剤としては、滅菌されたあとのpHを維持できる作用を有するものであればなんでもよい。例えば、リン酸緩衝液等を用いることができる。

【0008】 本発明において、クエン酸としては、遊離のクエン酸でもよく、またクエン酸塩でもよい。実質的に溶液中にクエン酸が存在すればよい。

【0009】 本発明における滅菌とは、濾過滅菌、煮沸滅菌、シャワースプレー式滅菌、加圧蒸気滅菌等が用いられる。煮沸滅菌、シャワースプレー式滅菌、加圧蒸気滅菌等、加熱して滅菌する際にエアを加圧媒体として用いても良いが、加圧媒体としてアルゴン、ヘリウムあるいは窒素などの不活性な気体を用い、実質的に酸素の存在しない状態で行うことがさらに本発明を達成するうえで望ましい。本発明の糖含有電解質溶液を収納する容器としては、ガラス製、硬質プラスチック製、軟質プラスチック製等、特に限定されないが、軟質プラスチック製の容器が好ましい。軟質プラスチック製の容器の材質としては、ポリ塩化ビニル、架橋されたエチレン-酢酸ビニル共重合体、ポリエチレン等が上げられる。

【0010】 本発明の糖類含有電解質溶液の各成分の含有量の代表的な例としては、下記の組成が上げられる。

糖類	10～50 g/l
ナトリウム	20～80 mM
カリウム	5～50 mM
カルシウム	0～3 mM
マグネシウム	0～5 mM
リン	5～15 mM
クエン酸	適量

【0011】 ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグ

ネシウム、リン、クエン酸等を供給する化合物としては、薬局方、食品添加物基準、工業規格の試薬として規定されている化合物と同等のものであればよく、目的によって選択することができる。

【0012】

【実施例】以下に実施例を示し本発明をさらに詳細に説明する。

(実施例1、2)表1の組成の糖類含有電解質液を調製し、pHを測定した。必要に応じて少量のHClまたは*

表1：糖電解質液の組成 (単位：ミリモル/リットル)

	実施例1	実施例2	比較例1	比較例2	比較例3
NaCl	120	120	120	120	120
Na ₂ HPO ₄	10	7.5	10	2	0
NaH ₂ PO ₄	5	7.5	5	13	15
クエン酸三ナトリウム	5	5	5	5	5
ブドウ糖	15	15	0	15	15
pH	7.0	6.5	7.0	6.0	5.5
浸透圧 (mOsm)	296	299	305	300	298

【0015】(試験例) 健康成人の肘静脈より、あらかじめ7.5mlのACD液を満たした注射筒に血液50mlを採血し、10mlずつ5本の試験管に分注した。これを遠心機(RL-100, TOMY)で2500rpm、15min、4℃で遠心し、上層の血漿を除去した。これにもとの血液の体積と同じくらいになるまでそれぞれの糖電解質液を加え、遠心洗浄をさらに2回くり返した。洗浄後血球カウンター(SYSMEX NE-6000、東亜医用電子)でヘマトクリット値を測定し、この値が50%となるようにそれぞれ※

※の糖電解質液で希釈した。得られた洗浄血液を25℃で6時間放置した後、溶血率とATP含有量を測定した。

【0016】溶血率は全血のヘモグロビン濃度と、2500rpm、15min遠心して得た上層のヘモグロビン濃度を市販の測定キットを用いてシアンメトヘモグロビン法で測定し、次式1により計算した。

【0017】

【数1】

$$\text{溶血率}(\%) = \frac{\text{遠心後の上層のヘモグロビン濃度}}{\text{全血ヘモグロビン濃度}} \times 100 \quad (\text{式1})$$

【0018】ATP含有量はHPLC法で測定した。すなわち、全血200μlを氷冷した0.6N HClO₄ 1mlに加えて攪拌し、10分間放置後微量冷却遠心機(MR-15A, TOMY)で遠心分離(5000rpm, 10min, 4℃)し、上澄に除タンパク液を得た。この除蛋白液800μlに氷冷下、2.5M K₂CO₃ 100μlを加え攪拌し30分間放置後、遠心分離(5000rpm, 10min, 4℃)した。

★【0019】この除蛋白・中和液をフィルター(0.45μm クロマトディスク13A 水系、倉敷紡績株式会社)に通したものを検体とし、下記の条件でHPLCにより定量した。スタンダードとしてATPの水溶液を用い、ピーク面積により試料中のATP量を計算した。測定結果は、全血ヘモグロビン量で割ってヘモグロビン1gあたりのモル数で表示した。

★ 【0020】

・装置

システムコントローラー	SCL-6B	(島津製作所)
オートインジェクター	SIL-6B	(")
ポンプ	LC-6AD	(")
データプロセッサ	C-R3A	(")
UV検出器	SPD-6AV	(")
カラム	ODS-1301-N 4.6φx300mm	(センシユー科学)

【0021】・条件

50 溶離液 リン酸アンモニウム水溶液

(NH₄H₂PO₄:21.3g/l, (NH₄)₂HPO₄:2g/l)

流速 1ml/min

検出 UV 260nm

カラム温度 室温

試料量 20μl

【0022】測定結果を表2に示す。6.0以下のpHの糖電解質液で洗浄し、室温に6時間放置した比較例2および3では、溶血およびATP量の低下が認められ、*

*またpHは7.0だがグルコースを含有しない電解質液で洗浄して室温に6時間放置した比較例1でもATP量の低下が認められた。これに対して、本願の特許請求の範囲内の組成の実施例1および2の洗浄液で洗浄後、室温に6時間放置した場合は、溶血およびATP量の低下はほとんど認められなかった。

【0023】

【表2】

表2: 洗浄血液の溶血率とATP含有量 (平均±標準偏差, n=3)

	実施例1	実施例2	比較例1	比較例2	比較例3	洗浄前(対照)
溶血率(%)	0.1±0.1	0.1±0.1	0.1±0.1	1.9±0.6	11.3±3.2	0.0±0.0
ATP(μmol/gヘモグロビン)	4.5±0.1	4.6±0.1	3.9±0.3	4.2±0.2	3.5±0.8	4.4±0.2

【0024】(実施例3) 下記の各成分を秤取し、注射用の蒸留水7リットルに溶解しクエン酸を添加してpHを7.2に調整する。次に、蒸留水を追加して全量を10リットルとし、フィルターで濾過して、容量250mlの軟質プラスチック製バッグに分注して110℃で30※

※分間高圧蒸気滅菌(オートクレーブ滅菌)を行い、糖類含有電解質輸液剤を得た。該輸液剤の滅菌後の透過率を分光光度計(420nm)で測定した結果は、99%であり、外観は、無色澄明であった。

【0025】

ブドウ糖	250 g	(電解質)
塩化ナトリウム	2.9	Na (mEq/l) 30
塩化カリウム	17.9	K (mEq/l) 24
塩化カルシウム・2水和物	2.2	Ca (mEq/l) 3
塩化マグネシウム・6水和物	5.1	Mg (mEq/l) 5
50%乳酸ナトリウム	44.8	Cl (mEq/l) 45
リン酸一水素ナトリウム・12水和物	17.9	Lactate (mEq/l) 20
クエン酸	適量	P (mmol/l) 5

【0026】(比較例4) 実施例1のクエン酸の代わりに塩酸を用いた以外は実施例1と同様に糖類含有電解質輸液剤を調製した。この輸液剤の滅菌後の透過率を分光光度計(420nm)で測定した結果は、85%であり、外観は、黄色澄明で着色していた。

30★0リットルとし、フィルターで濾過して、容量250mlの軟質プラスチック製バッグに分注して110℃で30分間高圧蒸気滅菌(オートクレーブ滅菌)を行い、糖類含有電解質輸液剤を得た。この輸液剤の滅菌後の透過率を分光光度計(420nm)で測定した結果は、99%であり、外観は、無色澄明であった。

【0028】

【0027】(実施例4) 下記の各成分を秤取し、注射用の蒸留水7リットルに溶解しクエン酸を添加してpHを6.5に調整する。次に蒸留水を追加して全量を1★

ブドウ糖	500 g	(電解質)
塩化ナトリウム	49.1	Na (mEq/l) 84
塩化カリウム	14.9	K (mEq/l) 20
50%乳酸ナトリウム	44.8	Cl (mEq/l) 64
リン酸一水素ナトリウム・12水和物	35.8	Lactate (mEq/l) 20
クエン酸	適量	P (mmol/l) 10

【0029】(実施例5) 下記の各成分を秤取し、注射用の蒸留水7リットルに溶解しクエン酸を添加してpHを7.5に調整する。次に蒸留水を追加して全量を10リットルとし、フィルターで濾過して、容量250mlの軟質プラスチック製バッグに分注して110℃で30分

間高圧蒸気滅菌(オートクレーブ滅菌)を行い、糖類含有電解質輸液剤を得た。この輸液剤の滅菌後の透過率を分光光度計(420nm)で測定した結果は、99%であり、外観は、無色澄明であった。

【0030】

ブドウ糖	100	(電解質)
塩化ナトリウム	49.1	Na (mEq/l) 84

7	8
塩化カリウム	14.9 K (mEq/l) 20
50%乳酸ナトリウム	44.8 Cl (mEq/l) 64
リン酸一水素ナトリウム・12水和物	35.8 Lactate (mEq/l) 20
クエン酸	適量 P (mmol/l) 10

【0031】（実施例6）実施例3の組成においてブドウ糖の代わりにマルトース、マルトトリオース、マンニトールあるいはデキストラン40を用いたそれぞれの糖類含有電解質輸液剤を実施例3と同様に調製した。滅菌後、それぞれの輸液剤の透過率を分光光度計（420nm）で測定した。

* トールあるいはデキストラン40、を含有する糖類含有電解質輸液剤を調製した。滅菌後、それぞれの輸液剤の透過率を分光光度計（420nm）で測定し、本発明の糖類含有電解質輸液剤の測定結果とともに表3に示した。本発明の糖類含有電解質輸液剤は糖類の種類にかかわらずなくいずれも無色で澄明であった。

【0032】また、比較例4と同様にクエン酸の代わりに塩酸を用いてマルトース、マルトトリオース、マンニ*

【0033】

【表3】

表3：各糖類含有電解質輸液剤の吸光度（%）

糖 類	マルトース		マルトトリオース		マンニトール		デキストラン40	
	実施例	比較例	実施例	比較例	実施例	比較例	実施例	比較例
吸光度	98	87	99	85	99	93	99	94

【0034】

【発明の効果】以上、詳述したように本発明に係わる糖類含有電解質溶液は、糖類とpH維持剤とクエン酸を共存させ、pHを6.5～7.5に調整させたので、滅菌、

特に加熱滅菌に際しても着色や紫外線を吸収する分解物の生成がなく、安定で細胞等の生物体に刺激がない糖類含有電解質溶液をえることができる。

フロントページの続き

(51)Int. Cl. 6

識別記号

序内整理番号

F I

技術表示箇所

A 6 1 K 33/14

33/42

(A 6 1 K 31/70

33:14

33:10

33:42)